

# NOVEL UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

Publication number: JP62195346 (A)

Publication date: 1987-08-28

Inventor(s): NAKAMURA TOSHIO; MURAOKA MASAMI; ONO KEIICHI;  
YAMAMOTO MICHIIRO +

Applicant(s): SUMITOMO PHARMA +

Classification:

- international: A61K31/16; A61K31/165; A61K31/19; A61K31/195;  
A61K31/215; A61K31/22; A61K31/33; A61K31/34;  
A61K31/341; A61K31/40; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00;  
C07C229/30; C07C229/44; C07C231/00; C07C235/28;  
C07C235/30; C07C235/32; C07C235/34; C07C235/38;  
C07C237/16; C07C237/20; C07C313/00; C07C323/54;  
C07C323/60; C07C59/42; C07C59/46; C07C59/58; C07C67/00;  
C07C69/732; C07D213/56; C07D295/18; C07D295/185;  
C07D307/40; C07D309/12; C07D521/00; (IPC1-7): A61K31/16;  
A61K31/165; A61K31/19; A61K31/195; A61K31/215; A61K31/33;  
A61K31/34; A61K31/40; C07C101/30; C07C101/453;  
C07C103/173; C07C103/58; C07C103/737; C07C103/76;  
C07C149/18; C07C59/42; C07C59/58; C07C69/732;  
C07D213/56; C07D295/18; C07D307/40; C07D521/00

- European: C07C59/42; C07C59/46; C07D295/185; C07D309/12

Application number: JP19850257981 19851118

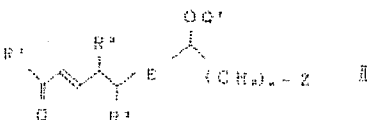
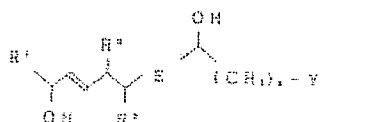
Priority number(s): JP19840244062 19841119

Also published as:

EP0183177 (A1)

## Abstract of JP 62195346 (A)

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [Y is liberated or esterified carboxyl or group shown by formula II (R<a> and R are H, alkyl, cycloalkyl, phenyl, ester, or R<a> and R together with neighboring N are bonded to form 5-7-membered hetero ring); R<1> is alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, phenyl, etc.; n is 2-4; R<2> and R<3> are H or bonded to form single bond; E is cis or transvinylene and trans when n=2] and its salt. EXAMPLE: (6Z,8E,10E)-5,12-Dihydroxy-nonadeca-eicosa-6,8,10-trienoic acid. USE: Having improved leukotriene B4 antagonism (e.g., inhibitory action on leukocyte migration), effective as an antiallergic agent, anti-inflammatory drug and a remedy for gout. PREPARATION: For example, a compound shown by formula III (Q<2> is H or acyl; Z is Y except liberated carboxyl) is reduced and optionally an ester group is amidated or subjected to conversion reaction to a liberated acid to give a compound shown by formula I.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-195346

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)8月28日

C 07 C 59/42  
59/58  
69/7328318-4H  
8318-4H

Z-6640-4H※審査請求 未請求 発明の数 1 (全34頁)

⑥ 発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

② 特 願 昭60-257981

② 出 願 昭60(1985)11月18日

優先権主張 ③ 昭59(1984)11月19日 ③ 日本(JP) ④ 特願 昭59-244062

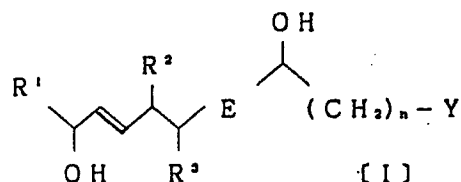
⑦ 発 明 者 中 村 敏 夫 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
内⑦ 発 明 者 村 岡 正 実 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
内⑦ 発 明 者 小 野 圭 一 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
内⑦ 発 明 者 山 本 道 博 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社  
内⑧ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪市東区道修町2丁目40番地  
最終頁に続く

## 明 細 書

1. 発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式〔I〕:



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化された

カルボキシル基、又は一般式： $-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^a \\ \searrow \text{R}^b \end{array}$ 

( $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくは  $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5～7員環のヘテロ環を表す)で示され

る基を表し、 $\text{R}^1$  はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  により置換されたアミノアルキル基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  により置換されたアミノ基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$  は前記定義通りである)トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式  $\text{A}-\text{B}$  (Aはアルキレン鎖を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$  および  $\text{R}^d$  ( $\text{R}^c$  および  $\text{R}^d$  は前

記定義通りである)により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシ基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)で示される基を表し、 $n$ は2、3または4を表し、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ水素原子を表すか、または  $R^2$  と  $R^3$  とが一緒になって単結合を表し、その結合した2つの炭素原子間にトランス二重結合を形成するが、 $n$ が3を表し、 $R^1$  が  $n$ -オクチル基、2-オクテニル基または2, 5-オクタジエニル基を表す場合は、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ水素原子を表し、また式中Eは、シスまたはトランスビニレン基を表すが、 $n$ が2を表す場合、Eはトランスビニレン基を表す]

で表される不飽和脂肪酸誘導体またはその塩。

従って、抗炎症剤としてはこのアラキドン酸の生成阻害作用を有するものが有効であるとされている。この種の薬剤としては、例えばグルココルチコイドなどが良く知られている。

このような状況の下で1979年ビー・サムエルソン(B. Samuelsson)らによって、アレルギーや炎症にかかわる化合物として、アラキドン酸のリポキシゲナーゼ産物の中からロイコトリエン類(LTA<sub>4</sub>、LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、等)が発見された。なかでも、ロイコトリエンB<sub>4</sub>は非常に強力な白血球遊走作用、血管透過性亢進作用、好中球の活性化作用やその他免疫担当細胞の活性化作用などを持っており、さらにリウマチ患者や痛風患者の滑液中や、喘息患者の痰中に存在していることが知られている。これらのことから、ロイコトリエンB<sub>4</sub>はアレルギー反応や、炎症反応の一次化学伝達物質であることが示唆される。

#### 発明が解決しようとする問題点

このロイコトリエンB<sub>4</sub>の作用に拮抗するよう

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は新規な不飽和脂肪酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用を有し、抗アレルギー剤や抗炎症剤として極めて有用な新規不飽和脂肪酸誘導体に関する。

#### 従来の技術

従来から、“アレルギー”は抗原抗体反応の結果、生体に病的過程をもたらすものとしてよく知られ、各種のアレルギー反応、例えばアナフィラキシー型、細胞溶解型、アルサス型、遅延型反応などがあり、これによって各種の症状(アレルギー性鼻炎、リウマチ熱、血清病、膠原病など)が惹起される。

このアレルギー疾患に対して、従来から各種薬剤が開発されてきている。この種の治療薬は一方で高い抗炎症作用を有する必要がある。また、炎症反応にはアラキドン酸が大きく関与しており、

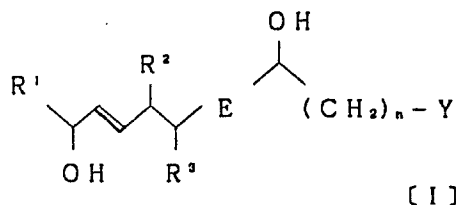
な化合物が見い出されれば、今までとはまったく異なり、一次化学伝達物質の作用をおさえるという方法で炎症あるいはアレルギーを治療することができるのであるが、現在のところ、強力なロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗剤は発見されておらず、その出現が期待されている。

そこで、本発明の目的もこの点にあり、有力な抗アレルギー剤、抗炎症剤、痛風治療剤として有効な新規化合物を提供することにある。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者等も新しい型の抗アレルギー剤、抗炎症剤および痛風治療剤を目的として、種々の不飽和脂肪酸誘導体の研究を行い、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用(たとえば、白血球遊走阻害作用など)を有し、抗アレルギー剤や、抗炎症剤として極めて有用な本発明の化合物を見出すことに成功した。

すなわち、本発明によれば、一般式〔I〕:



〔I〕

〔式中、Yは遊離もしくはエステル化された

カルボキシル基、又は一般式： $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^a \\ \searrow \text{R}^b \end{matrix}$

( $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくは $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5〜7員環のヘテロ環を表す)で示される基を表し、 $\text{R}^1$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ により置換されたアミノアルキル基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ は同一でも異なってもよく、各々水

素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ により置換されたアミノ基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ は前記定義通りである)、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式 $\text{A}-\text{B}$ ( $\text{A}$ はアルキレン鎖を、 $\text{B}$ はシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ ( $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ は前記定義通りである)により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1〜3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)で示される基を表

し、 $n$ は2、3または4を表し、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ水素原子を表すか、または $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ とが一緒になって単結合を表し、その結合した2つの炭素原子間にトランス二重結合を形成するが、 $n$ が3を表し、 $\text{R}^1$ が $n$ -オクチル基、2-オクテニル基または2,5-オクタジエニル基を表す場合は、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ水素原子を表し、また式中Eは、シスまたはトランスビニレン基を表すが、 $n$ が2を表す場合、Eはトランスビニレン基を表す]

で表される不飽和脂肪酸誘導体が提供される。

前記一般式〔I〕において、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。低級アルキル基あるいは低級アルコキシル基あるいは低級アルキルチオ基としては、炭素原子数4以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基、アルコキシル基あるいはアルキルチオ基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、メトキシ、エトキシ、 $n$ -ブ

ロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、メチルチオ、エチルチオ、 $n$ -プロピルチオ等があげられる。

アルキル基およびアルコキシル基並びにアルキルチオ基におけるアルキル基としては、炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1,1-ジメチルペンチル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、 $n$ -ヘキシル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、ヘプチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-エチルヘプチル、2-エチルヘプチル、 $n$ -オクチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、1-エチルオクチル、2-エチルオクチル、2,6-ジメチルヘプチル、1,6-ジメチルヘプチル、 $n$ -ノニル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、 $n$ -デシル、1-メチルデシル、2-メチル

デシル、2-エチルデシル等があげられる。

アルケニルあるいはアルキニル基としては炭素原子数2~12の直鎖もしくは分枝のアルケニル基あるいはアルキニル基があげられ、さらに具体的にはビニル、プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘプテニル、6-メチル-5-ヘプテニル、2,6-ジメチル-5-ヘプテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2,6-ジメチル-5-オクテニル、1,1,6-トリメチル-5-ヘプテニル、4,8-ジメチル-7-ノネニル、2,6-ジメチル-1,5-ヘプタジニル、2-プロピニル、1-メチレンベンチル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、2-メチル-5-ヘプチニル等が挙げられる。

シクロアルキル又はシクロアルコキシルにおけるシクロアルキル基およびシクロアルケニルまたはシクロアルケニルオキシ基におけるシクロアル

-ナフチル)-エチル等があげられる。

置換ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクチル、10-ヒドロキシデシル、5-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシ-1,1-ジメチルペンチル、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル、5-ヒドロキシ-1-メチルペンチル、6-ヒドロキシ-2-メチルヘキシル等が挙げられる。

複素環基とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子のうち少なくとも1つを含む炭素原子数3~10の単環もしくは二環性基を表し、例えば、骨格としては、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、フラン、チオフェン、イミダゾール、

ケニル基としては、無置換もしくは低級アルキル、低級アルケニル基などで置換された炭素原子数10以下の環状アルキルまたは環状アルケニルがあげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-イソプロピリデンメチル-3,3-ジメチルシクロプロピル、2-プロピル-シクロプロピル、3-エチルシクロブチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル、ノルボルニル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-2-インダニル、3-シクロペンテニル、3-シクロヘキセニル、3-シクロヘプテニル、テトラヒドロ-2-インダニル等の単環性、二環性、三環性基があげられる。

アラルキル基としては炭素原子数12以下のアラルキル基があげられ、さらに具体的にはベンジル、フェネチル、3-フェニル-プロピル、4-フェニル-ブチル、2-ナフチル-メチル、2-(2'

ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾチオフェン、キノリン、ピロリドン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、1,4-ベンゾジオキサン等があげられる。

アルキレン鎖としては、炭素原子数7以下の直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖があげられ、さらに具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1,1-ジメチルエチレン、2-メチルテトラメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-メチルヘキサメチレン、1-エチル-エチレン、2-エチルエチレン、2-エチルプロピレン等が挙げられる。

5~7員環のヘテロ環は、少なくとも1つの窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子を含んでもよく、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、N-低

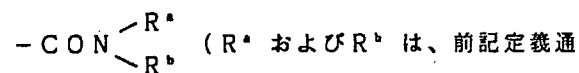
級（炭素原子数1～4）アルキルピペラジン等の単環があげられる。

エステル化されたカルボキシル基としては、例えば、低級（炭素原子数1～4）アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル（例えば、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル）、アラールオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、〔低級（炭素原子数1～4）アルコキシ〕メトキシカルボニル、（炭素原子数2～5のアルカノイルオキシ）メトキシカルボニル（例えば、アセトキシメトキシカルボニル）、（炭素原子数3～7のシクロアルキルオキシ）カルボニル、アリールカルボニルメトキシカルボニルおよび〔低級（炭素原子数1～4）アルコキシ〕カルボニルなどがあげられる。

低級シクロアルキル基としては、無置換もしくは低級アルキル基で置換された炭素原子数3～7の環状アルキル基があげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

シクロヘキシル、シクロヘプチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル等があげられる。

なお、本発明の一態様として、例えばYがエステル化されたカルボキシル基または一般式



で示される基を表し、nが2または3を表す化合物があげられる。ただし、nが3を表す場合、R<sup>1</sup> は一般式A-B（A、Bは前記定義通りである）で示される基を表す化合物があげられる。

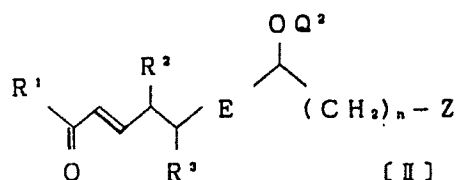
前記一般式〔I〕においてYがカルボキシル基である化合物は、必要に応じて塩、特に薬理上許容される塩の形にすることができる。薬理上許容される塩の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ピペリジニウム、

テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリスヒドロキシメチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明の化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与または場合により静脈内、皮下、筋肉内等の注射による非経口投与、あるいはエアゾールによる吸入方法等があげられる。また、その使用量は、症状、年齢、体重等により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、1mg～100mgが適している。

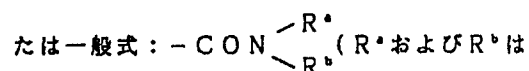
本発明による一般式〔I〕で示される不飽和脂肪酸誘導体は、以下の様にして合成することができる。

すなわち一般式〔II〕：



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、E、nは前記定義

通りであり、Q<sup>2</sup> は水素原子あるいは水酸基の保護基としてよく使用されるアシル基を表し、Zはエステル化されたカルボキシル基または一般式：

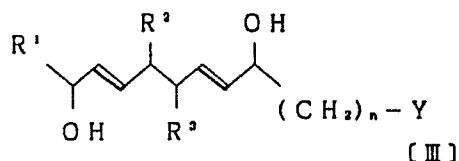


で示される基を表す〕で表される化合物を還元し、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付するか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応に付し、さらに必要に応じて水酸基の保護基を常法に従って脱離することにより、一般式〔I〕で表される化合物を製造することができる。

ただし、前記一般式〔II〕において、アシル基とは、炭素数4以下のアルカノイル基、ベンゾイル基、置換ベンゾイル基を表し、さらに具体的には、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル等を表す。

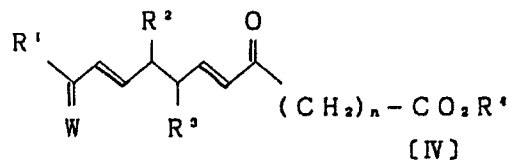
また、不飽和脂肪酸誘導体〔I〕の一部は、以下に示す2種の合成法によっても得ることができる。

一般式〔III〕：



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ および $\text{Y}$ は前記定義通りである〕

で表される不飽和脂肪酸誘導体は一般式〔IV〕：

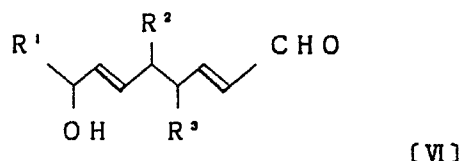


〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $n$ は前記定義通りであり、 $\text{R}^4$ は低級アルキル基を表し、

$\text{W}$ は酸素原子あるいは水素原子と $\text{OQ}^5$  ( $\text{Q}^5$ はアシル基またはアセタールを表す)との2つの

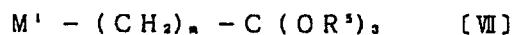
〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{Y}$ は前記定義通りであり、 $m$ は3または4を表す〕

で表される不飽和脂肪酸誘導体は、一般式〔VI〕：



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は前記定義通りである〕

で表される化合物と、一般式〔VII〕：



〔式中、 $\text{M}^1$ はリチウム原子あるいは $\text{MgX}$  ( $\text{X}$ は塩素原子、臭素原子、あるいはヨウ素原子を表す)を表し、 $\text{R}^5$ は低級アルキル基を表し、 $m$ は上記の通りである〕

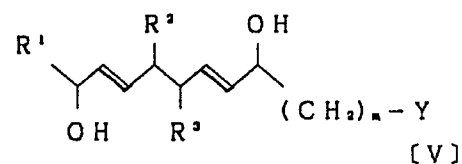
で表される化合物とを反応させ、次いで、オルソエステル基をエステル基に転化したのち、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエ

基を表す〕

で表される化合物を還元し、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応に付し、さらに必要に応じてヒドロキシル基の保護基を常法に従って脱離することにより製造することができる。

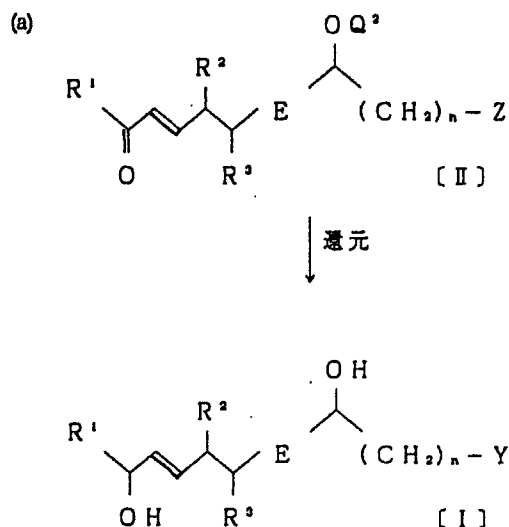
ただし、前記一般式〔IV〕において、アセタールとはヒドロキシル基の保護基としてよく使用され、結合した酸素原子とともにアセタールを形成する基を表し、さらに具体的にはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、メトキシメチル等を表す。

また、一般式〔V〕：

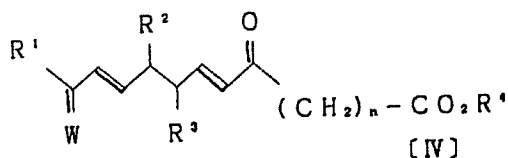


ステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応に付すことにより製造することができる。

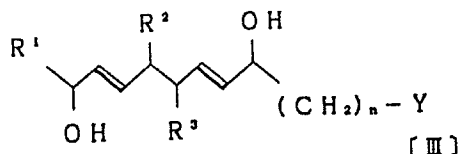
以上の化合物〔II〕、〔IV〕あるいは〔VI〕からの不飽和脂肪酸誘導体〔I〕、〔III〕あるいは〔V〕の合成法をまとめると以下の様な化学反応式で表すことができる。



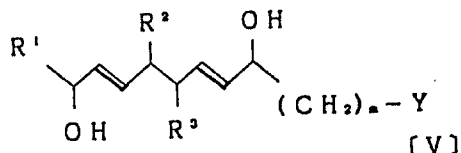
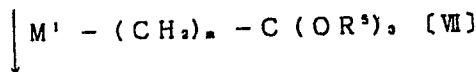
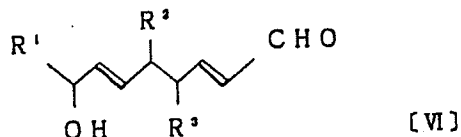
(b)



還元



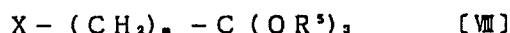
(c)



## (c) アルデヒド [VI] と化合物 [VII] の反応

アルデヒド [VI] は、不活性溶媒（例えば、エーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $-78^\circ\text{C}$  から室温までの範囲の温度下で、化合物 [VII] を反応させることで対応する化合物を製造することができる。

化合物 [VII] は、以下のようにして調製される。すなわち、「アール、エッチ、ドゥ、ボルフ、シンセシス (R. H. De Wolfe, Synthesis), 1974, 153」に記載されている方法により、まず一般式 [VII] :



〔式中、X、m および  $\text{R}^5$  は前記定義通りである〕を合成し、次いで不活性溶媒（例えばエーテル、テトラヒドロフラン等）中にて  $-20^\circ\text{C}$  から  $60^\circ\text{C}$  の範囲内の温度下で、リチウムあるいはマグネシウムと反応させることにより、化合物 [VII] が調製される。

マグネシウムと反応させてグリニャール試薬を調製する場合には、活性マグネシウムを用いる方

## (a) および (b) 化合物 [II] あるいは [IV] の還元

## 反応

カルボニル化合物 [II] あるいは [IV] は、アルコール系溶媒（例えばエタノール、メタノール等）中、エーテル系溶媒（例えばエーテル、テトラヒドロフラン等）中あるいは芳香族系溶媒（例えばトルエン等）中で、 $-78^\circ\text{C}$  から室温までの範囲の温度下で、金属水素化物（例えば水素化硼素ナトリウム、水素化トリメトキシ硼素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソブチル硼素リチウム、水素化トリメトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリ sec-ブチル硼素リチウム等）により還元することで対応するアルコール化合物を製造することができる。

つづいて、必要に応じて行われるヒドロキシル基の保護基の脱保護は、常法 [ジェイ、エフ、ダブリュー、マッコーミー (J. P. W. McOmie) 編の有機化学における保護基 (Protective Group in Organic Chemistry.) 1973, 95-143] により行うことができる。

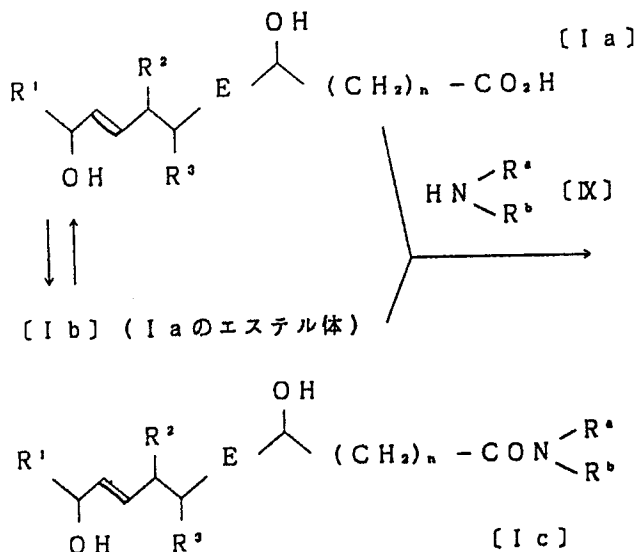
法 [ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 46, 4323 (1981)] を実施してもよい。

引続き行われるオルソエステル基のエステル基への転化は、オルソエステル体を不活性溶媒（例えばメタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中で  $-30^\circ\text{C}$  から室温の範囲内の温度下で、塩（例えば塩酸、シリカゲル等）で処理することで実施できる。

## (d) エステル基の他のエステル基、カルボキシル基、あるいはアミド基への転化

エステル基の加水分解反応、得られたカルボキシル基のエステル化反応、カルボキシル基あるいはエステル基のアミド化反応およびエステル交換反応をまとめると、次式の様になる。





すなわち、まずエステル基のアミド化反応は、  
エステル体 [I b] と一般式 [X] :

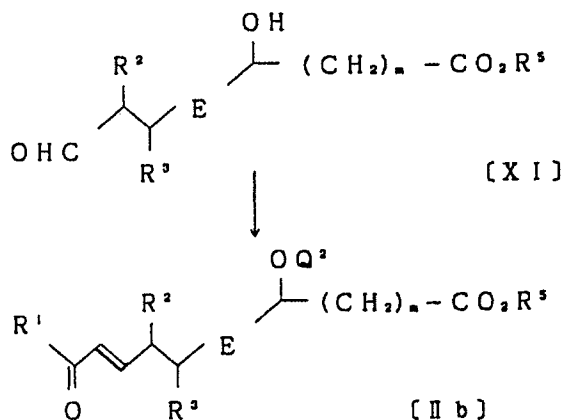
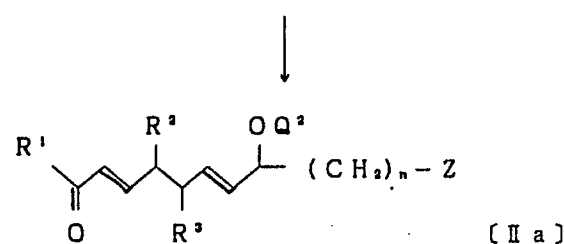
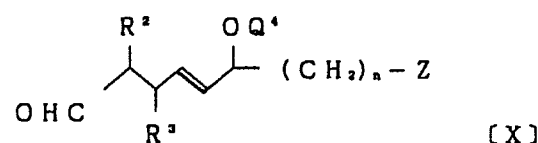


[式中、 $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は前記定義通りである]  
で表されるアミン誘導体とを適当な溶媒 (例えば  
N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エ

タノール、テトラヒドロフラン、水等) 中で、  
-20℃から+70℃の範囲内の温度下で反応させる  
ことにより有利に進行する。

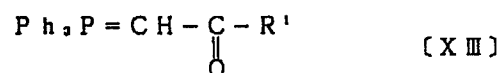
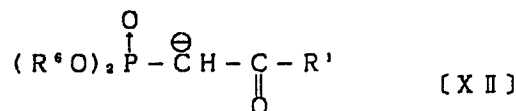
また、カルボキシル体 [I a] のアミド化反応  
およびエステル化反応、あるいはエステル体 [I b]  
の加水分解反応およびエステル交換反応は、常法  
に従って有利に実施できる。

本発明において重要な中間体である化合物 [II]  
は、以下の2つの方法によって合成することがで  
きる。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、E、n、m、  
 $\text{Q}^2$  および Z は前記定義通りであり、 $\text{Q}^4$  は  
アシル基を表す。]

化合物 [II] の一部である化合物 [II a] は、  
不活性溶媒 (例えばジオキサン、エーテル、テト  
ラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、  
トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド  
等) 中で、-30℃から還流温度までの範囲内の温  
度下で、アルデヒド [X] と、一般式 [X II] あ  
るいは [X III] :

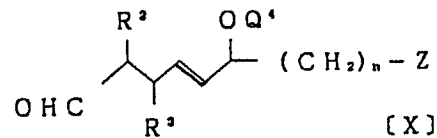
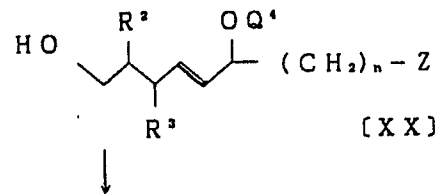
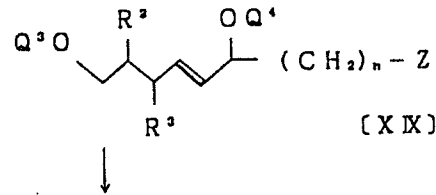
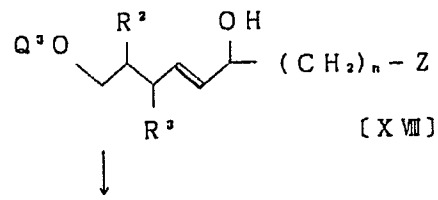
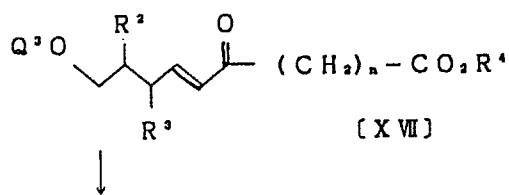
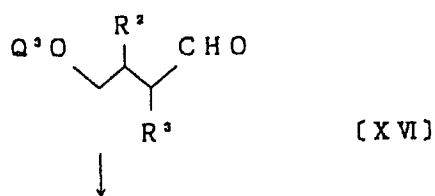
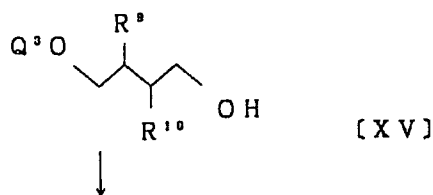
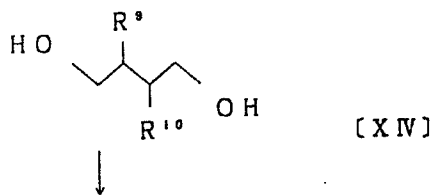


[式中  $\text{R}^1$  は前記定義通りであり、 $\text{R}^6$  は低級  
アルキル基を表し、Ph はフェニル基を表す]

で示される化合物とを反応させ、次いで必要に応  
じてヒドロキシル基の保護基の脱保護を行うこと  
により製造することができる。

また、化合物 [II] の一部である化合物 [II b]  
は、アルデヒド [X I] に対してアルデヒド [X]  
から化合物 [II a] を合成する際用いた方法を同  
様に行い、次いで必要に応じてヒドロキシル基の  
保護を行うことで製造することができる。

アルデヒド [X] は、下記の反応式で示される  
方法に従ってジオール体 [X IV] から製造するこ  
とができる。



〔式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^4$ 、 $n$ 、 $Z$ および $\text{Q}^4$ は前記定義通りであり、 $\text{Q}^3$ はアセタールを

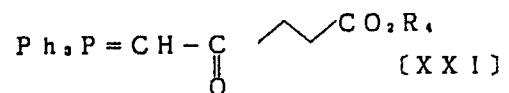
表し、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ はそれぞれ水素原子を表すか、またはこれらが一緒になって単結合を表し、その結合した2つの炭素原子間に、シスまたはトランス二重結合を形成する。〕

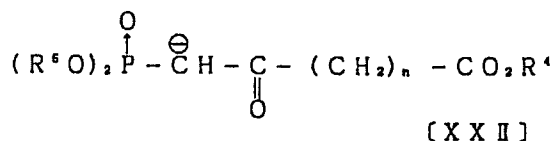
即ち、一般式〔XIV〕で表される化合物に、不活性溶媒（例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン等）中にて、触媒量の酸（例えば、硫酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム等）の存在下にて、0℃～50℃の範囲内の温度下で適当なアセタール化試薬（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、5,6-ジヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン、エチルビニルエーテル等）を1当量作用させることで、化合物〔XV〕を得ることができる。

一般式〔XV〕で表わされる化合物は、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）中で-20℃から+40℃の範囲内の温度下で、適当な酸化剤（例えば、ピリジニウムクロクロマト、コリンズ試薬等）によって酸化するか、もしくは一般式〔XV〕において、 $\text{R}^9$ と $\text{R}^{10}$ とが一

緒に単結合を表す化合物の場合、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等）中にて、0℃から還流温度までの範囲内の温度下で活性二酸化マンガンのによって酸化し、さらに、一般式〔XV〕において、 $\text{R}^9$ と $\text{R}^{10}$ とが一緒に単結合を表わし、その結合した2つの炭素原子間にシス二重結合を形成する場合、得られるアルデヒドは、塩基等によってトランス二重結合に異性化することでアルデヒド〔XVI〕が得られる。

さらに、このアルデヒド〔XVI〕を、不活性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中にて、-30℃から還流温度までの範囲内の温度下で、一般式〔XXI〕あるいは〔XXII〕：





〔式中、Ph、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup> および n は前記定義通りである〕

で表される化合物と反応させることにより、エステル〔XVII〕が得られる。

さらに、このエステル〔XVII〕を還元し、必要に応じてアミド化するか、エステル交換することにより、化合物〔XVIII〕を得ることができる。この反応は、化合物〔II〕あるいは〔IV〕から、不飽和脂肪酸誘導体〔I〕あるいは〔III〕を合成する際用いた方法と同様にして行うことができる。

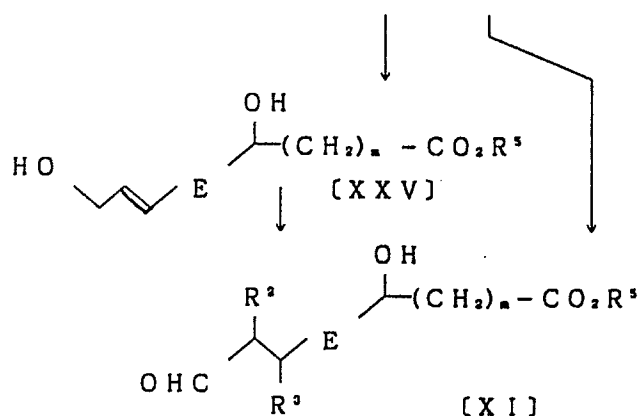
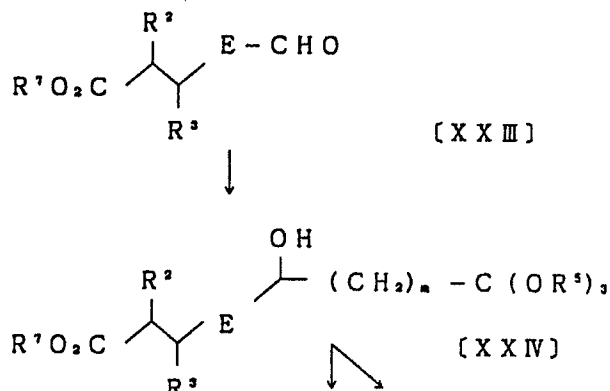
上記化合物〔XVIII〕を、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等）中で、0℃～50℃までの範囲内の温度下で、過剰の塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン等）の存在下に、適当なアシル化試薬（例えば、無水酢酸、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル等）と反

応させることにより、化合物〔XIX〕を得ることができる。

この化合物〔XIX〕は常法によって化合物〔XX〕に転化することができる。

また、化合物〔XX〕からのアルデヒド〔X〕の合成は、化合物〔XV〕からアルデヒド〔XVI〕を合成する際用いた方法と同様にして行うことができる。

アルデヒド〔XI〕は下記の反応式で示される方法で、化合物〔XXIII〕から製造することができる。



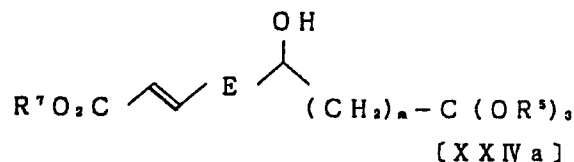
〔式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、E、m および R<sup>5</sup> は前記定義通りであり、R<sup>1</sup> は低級アルキル基を表す。〕

即ち、化合物〔XXIII〕からの化合物〔XXIV〕の合成は、アルデヒド〔VI〕から不飽和脂肪酸誘導体〔V〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

さらにこの化合物〔XXIV〕を、不活性溶媒（例えば、n-ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン等）中で-78℃から-30℃の範囲内の温

度下で適当な還元剤（例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等）で部分還元し、次いでオルソエステル基をエステル基に転化することにより、アルデヒド〔XI〕が得られる。

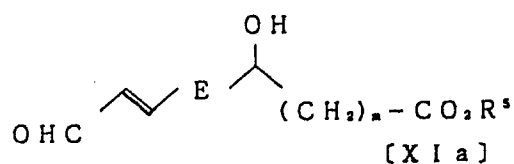
上記化合物〔XXIV〕の一部である一般式〔XXIVa〕：



〔式中、R<sup>1</sup>、E、m および R<sup>5</sup> は前記定義通りである〕

で表される化合物を、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、エーテル等）中で、-78℃から室温までの範囲内の温度下で、還元剤（例えば、水素化トリ sec-ブチルリチウム、水素化トリメトキシアルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等）で還元し、次いで、オルソエステル基をエステル基に転化することにより、アルコール〔XXV〕が得られる。このアル

コール〔XXV〕を、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、酢酸エチル等）中で、0℃から還流温度までの範囲内の温度下にて、活性二酸化マンガンを酸化することにより、一般式：〔XI a〕

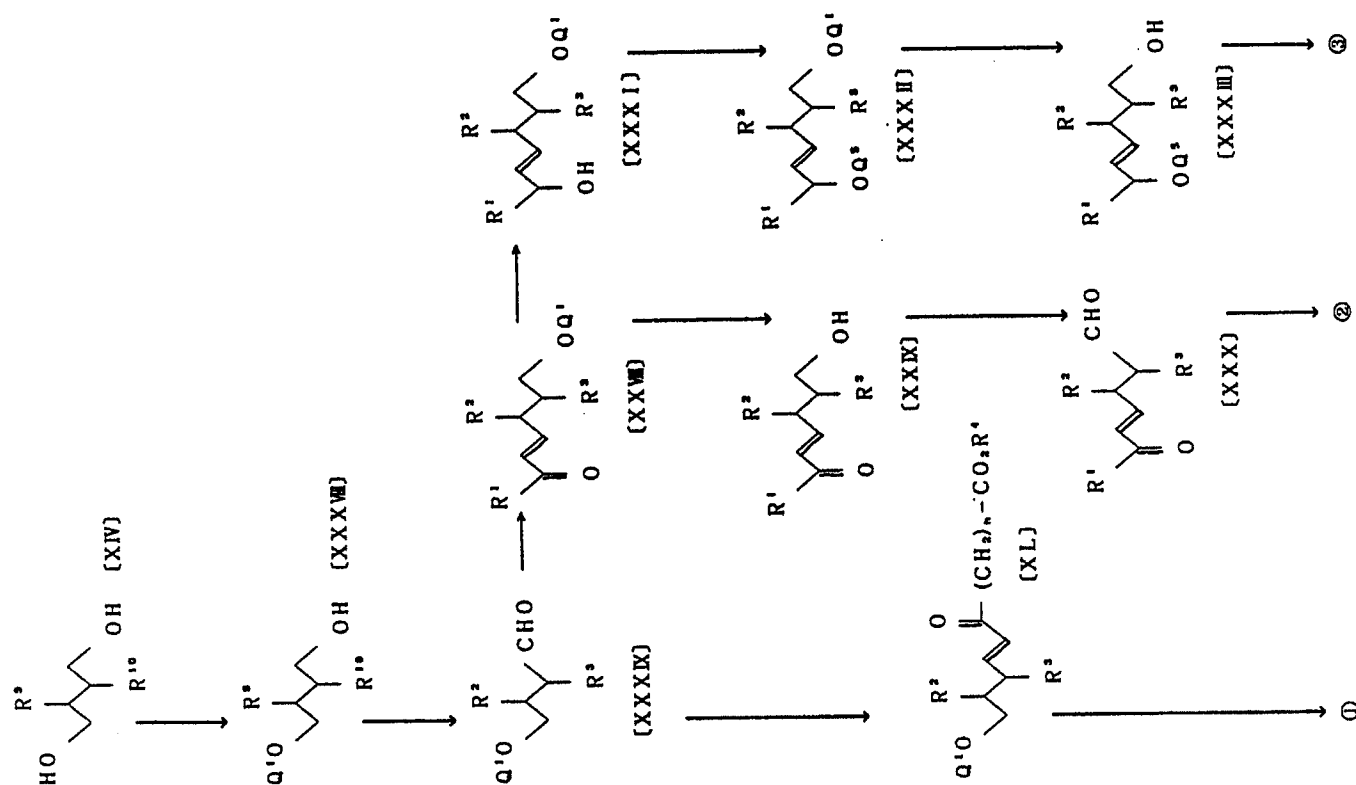


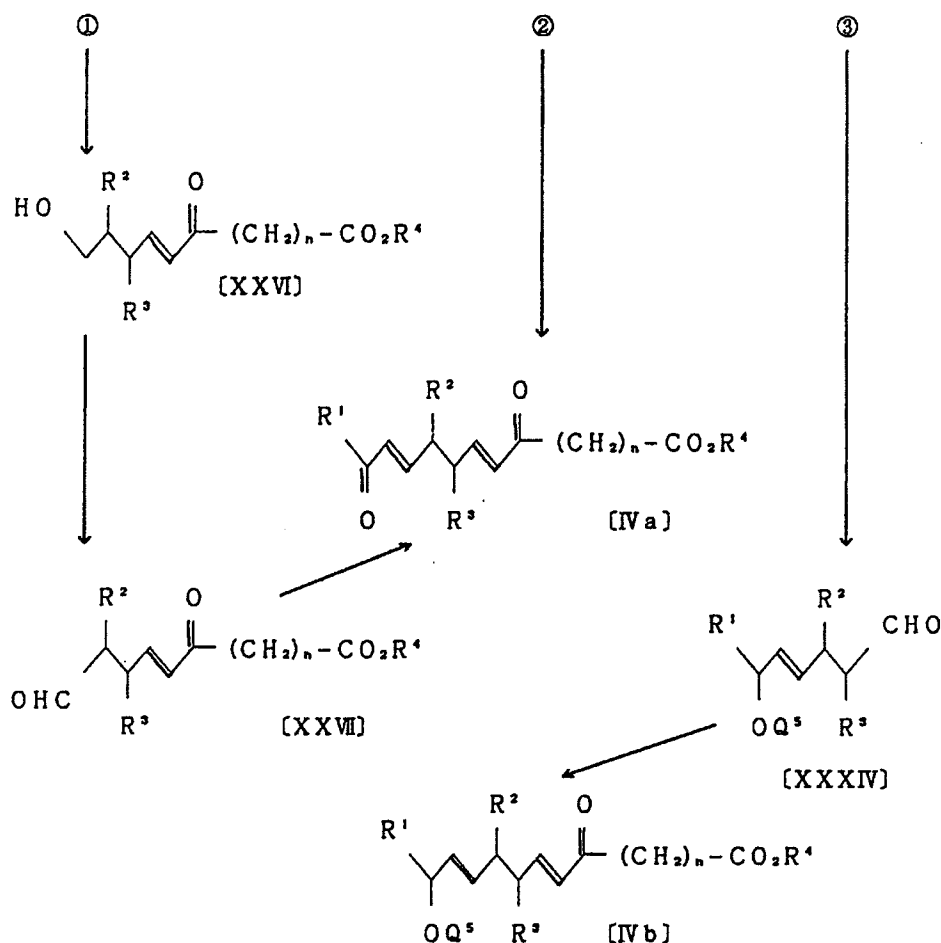
〔式中、E、mおよびR<sup>s</sup>は前記定義通りである〕

で表される化合物を得ることができる。

一般式〔XXV〕あるいは〔XI a〕においてEがシスビニレン基を表す場合、そのシス二重結合は酸（例えば塩酸等）で処理することにより異性化し、トランス二重結合とすることができる。

また、本発明において重要な中間体である化合物〔IV〕は、以下の反応式で示される方法に従ってジオール〔XIV〕から製造することができる。





〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{Q}^5$  および  $n$  は前記定義通りであり、 $\text{Q}^1$  は  $\text{Q}^5$  がアセタールを表す場合にはアシル基を、また  $\text{Q}^5$  がアシル基を表す場合にはアセタールを表す。〕

即ち、ジオール〔XIV〕からの化合物〔XXXVIII〕の合成は、ジオール〔XIV〕から化合物〔XV〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うか、化合物〔XVII〕から化合物〔XIX〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うか、または酢酸水溶液中にて酸（例えば、硫酸等）の存在下に  $0^\circ\text{C}$  ～  $50^\circ\text{C}$  の範囲内の温度下で、非極性溶媒（例えば、ベンゼン、ヘキサン等）で連続抽出することで、実施することができる。

かくして得られる化合物〔XXXVIII〕からのアルデヒド〔XXXIX〕の合成は、化合物〔XV〕からアルデヒド〔XVI〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。さらに、この化合物〔XXXIX〕からのエステル〔XL〕の合成は、アルデヒド〔XVI〕から化合物〔XVII〕を

合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

次いでエステル〔XL〕は、常法によりアルコール〔XXVI〕に転化することができる。このアルコール〔XXVI〕からアルデヒド〔XXVII〕が合成され、この合成はアルコール〔XV〕からアルデヒド〔XVI〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

さらに、アルデヒド〔XXVII〕から重要な中間体〔IV〕の一部である化合物〔IVa〕が合成でき、これはアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

また、化合物〔IVa〕は、アルデヒド〔XXXIX〕から以下の様な方法に従って合成することもできる。

即ち、まずアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルデヒド〔XXXIX〕から化合物〔XVII〕を合成し、次いで得られる化合物〔XXXVIII〕を、常法により

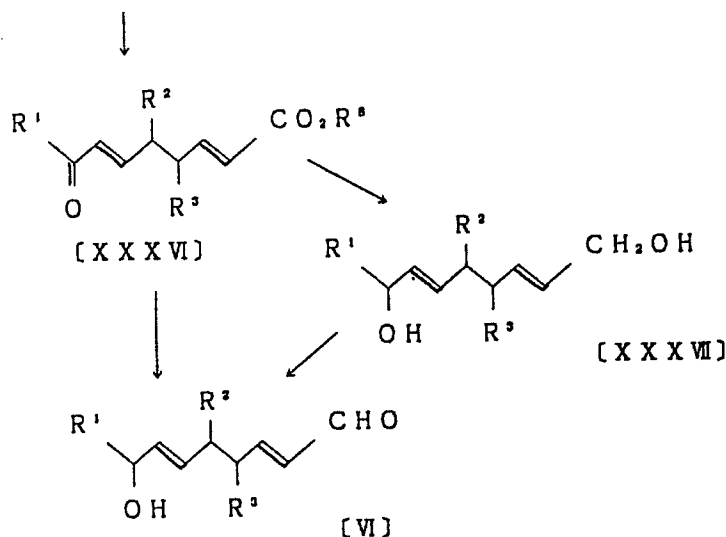
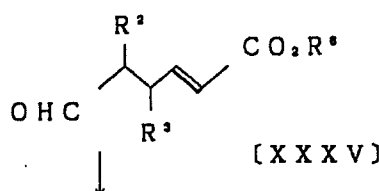
アルコール〔XXIX〕に転化し、アルコール〔XV〕からアルデヒド〔XVI〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルコール〔XXIX〕からアルデヒド〔XXX〕を合成し、最終的に、アルデヒド〔XVI〕から、エステル〔XVII〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルデヒド〔XXX〕から化合物〔IVa〕を合成することができる。

また、重要な中間体〔IV〕の一部である化合物〔IVb〕の合成は、以下の様にして行うことができる。

即ち、まず化合物〔II〕あるいは〔IV〕から不飽和脂肪酸誘導体〔I〕あるいは〔III〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔IVa〕の合成中間体である化合物〔XXXVI〕から化合物〔XXXI〕を合成し、次いで、一般式〔XXXI〕において、 $Q^1$  がアシル基を表す場合には、ジオール〔XIV〕から化合物〔XV〕を合成する際に用いた方法と同様にして、また一般式〔XXXI〕において $Q^1$  がアセタールを表す場合には、化合物〔XVIII〕から化合物〔XIX〕を合成する際に用

いた方法と同様にして、化合物〔XXXI〕から化合物〔XXXII〕を合成し、さらに、化合物〔XXXII〕を、常法により化合物〔XXXIII〕に転化し、化合物〔XV〕からアルデヒド〔XVI〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXIII〕から化合物〔XXXIV〕を合成し、最終的にアルデヒド〔XVI〕からエステル〔XVII〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルデヒド〔XXXIV〕から化合物〔IVb〕を合成することができる。

また、本発明における重要な中間体である化合物〔VI〕は、以下の反応式で示される方法に従って化合物〔XXXV〕から製造することができる。



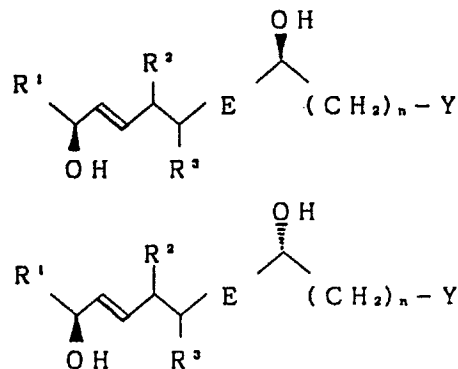
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は前記定義通りであり、 $R^5$  は低級アルキル基を表す。〕

即ち、まずアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXV〕から化合物〔XXXVI〕を合成し、次いで、化合物〔XXXIV〕からアルデヒド〔XI〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物

〔XXXVI〕からアルデヒド〔VI〕を合成することができる。

あるいはまた、化合物〔XXIVa〕からアルコール〔XXV〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXVI〕からアルコール〔XXXVII〕を合成し、ひきつづき、アルコール〔XXV〕からアルデヒド〔XIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルコール〔XXXVII〕からアルデヒド〔VI〕の合成することができる。

本発明によれば、以下に示す2つの立体異性体（それぞれ、そのエナンチオマーを含む）が得られる。



一般に、この2つの立体異性体は、混合物として得られるが、通常の分離手段（例えば、高速液体クロマトグラフィー等）により容易に分離することができる。

また、シスおよびトランスの異性体も必要に応じて、同様に分離することができる。

さらに、本発明の不飽和脂肪酸誘導体〔I〕は、常法に従ってその光学活性体に導くこともできる。

本発明によって、例えば次に掲げる化合物が容易に製造される。

- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシノナデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◇(6Z, 8E, 10E, 15Z) - 5, 12-ジヒドロキシ-エイコサ-6, 8, 10, 15-テトラエン酸メチルエステル
- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-エイコサ-6, 8, 10-トリエン-14-イン酸-N, N-ジメチルアミド
- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-シクロヘキシル-ドデカ-6, 8, 10-

トリエン酸メチルエステル

- ◇(6Z, 10E) - 5, 12, 20-トリヒドロキシ-エイコサ-6, 10-ジエン酸アミド
- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-(m-クロロフェニル)-ドデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-(p-トリフルオロメチルフェニル)-ドデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステル
- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-14-フェニル-テトラデカ-6, 10-ジエン酸
- ◇(6E, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-13-シクロヘキシル-トリデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◇(6Z, 8E, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-13-フェノキシ-トリデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-14-エトキシ-テトラデカ-6, 10-ジエン酸
- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-14-

- (p-メチルフェニル)-テトラデカ-6, 10-ジエン酸ジエチルアミド
- ◇(7Z, 9E, 11E) - 6, 13-ジヒドロキシ-13-シクロペンチル-トリデカ-7, 9, 11-トリエン酸メチルエステル
- ◇(7Z, 11E) - 6, 13-ジヒドロキシ-19-ジメチルアミノ-ノナデカ-7, 11-ジエン酸アミド
- ◇(7Z, 9E, 11E) - 6, 13-ジヒドロキシ-14-(m-クロロフェノキシ)-テトラデカ-7, 9, 11-トリエン酸メチルエステル
- ◇(7E, 9E, 11E) - 6, 13-ジヒドロキシ-15-(p-ジメチルアミノフェニル)-ペンタデカ-7, 9, 11-トリエン酸ジエチルアミド
- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-(p-ヒドロキシフェニル)-ドデカ-6, 10-ジエン酸ピロリジンアミド
- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-(2'-ビリジル)-ドデカ-6, 10-ジエン酸メチルエステル

- ◇(6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-14-(2'-フリル)-テトラデカ-6, 10-ジエン酸メチルエステル
- ◇(7Z, 11E) - 6, 13-ジヒドロキシ-14-(1'-アダマンチル)-テトラデカ-7, 11-ジエン酸n-ブチルアミド
- ◇(5E, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸アミド
- ◇(5E, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-シクロヘキシル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◇(5E, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル
- ◇(5E, 9E, 13Z) - 4, 11-ジヒドロキシ-エイコサ-5, 9, 13-トリエン酸ピロリジンアミド
- ◇(5E, 7E, 9E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-メチル-ヘキサデカ-5, 7, 9-トリ

エン-14-イン酸 n-ブチルアミド

- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-エトキシ-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-フェニル-ドデカ-5, 7, 9-トリエン酸ベンジルアミド
- ◇ (5 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-12-(p-フルオロフェノキシ)-ドデカ-5, 9-ジエン酸メチルアミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(3', 4'-ジクロロフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-14-(p-メチルフェニル)-テトラデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-ジメチルアミノフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド
- ◇ (5 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-14-

カ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド

- ◇ (5 E, 9 E) - 4, 11, 17-トリヒドロキシ-ヘプタデカ-5, 9-ジエン酸シクロヘキシルアミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(2'-ピリジル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルアミド

(m-トリフルオロメチルフェニル)-テトラデカ-5, 9-ジエン酸ジエチルアミド

- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸フェニルアミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-15-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-ペンタデカ-5, 7, 9-トリエン酸アミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-15-ジメチルアミノ-ペンタデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルアミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(m-ヒドロキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-フェニル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルエステル
- ◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メチルチオフェニル)-トリデ

#### 実施例

次に、実施例および参考例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、これら実施例は本発明の一例であって、本発明は何等これらのみに限定されるものではない。

#### 参考例 1

##### (2 Z) - 4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテン-1-オールの製造

窒素雰囲気下で、(2 Z) - 2-ブテン-1, 4-ジオール15 g、3, 4-ジヒドロ-2 H-ピラン15 g、N, N-ジメチルホルムアミド20 mlを塩化メチレン 200 mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物 2 gを加え、室温で6時間攪拌した。この溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより(2 Z) - 4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテン-1-オール18 gを得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.6 (6 H, br.), 3.5-4.0 (2 H, m),  
4.2 (4 H, m), 4.67 (1 H, s),  
5.70 (1 H, dt, 12, 5 Hz),  
5.86 (1 H, dt, 12, 5 Hz)

#### 参考例 2

##### (2E)-4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテナールの製造

窒素雰囲気下で、(2Z)-4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテン-1-オール11gおよび活性二酸化マンガン50gをクロロホルム 100mlに加え、室温で10時間攪拌した。セライトを用いて反応溶液から二酸化マンガンを濾別した後濃縮し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してアルデヒドを得た。

次いで、窒素雰囲気下に、得られたアルデヒドをテトラヒドロフラン (THF) 75mlに溶かし、1,8-ジアザビスクロ [5, 4, 0]-7-ウンデセン (DBU) 1gを加え、室温で攪拌した。

これに水を加え、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテナール9gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2Z)体): δ (ppm)

1.6 (6 H, br.), 3.5-4.0 (2 H, m),  
4.65 (3 H, m),  
6.02 (1 H, ddt, 11, 7, 2 Hz),  
6.66 (1 H, dt, 11, 5 Hz),  
10.14 (1 H, d, 7 Hz)

NMR (CDCl<sub>3</sub>): (2E)体): δ

1.6 (6 H, br.), 3.5-4.0 (2 H, m),  
4.36 (2 H, m), 4.66 (1 H, br. s),  
6.37 (1 H, ddt, 15, 7, 2 Hz),  
6.87 (1 H, dt, 15, 5 Hz),  
9.59 (1 H, d, 7 Hz)

#### 参考例 3

##### (5E, 7E)-9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下で、(2E)-4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテナール13gをN, N-ジメチルホルムアミド 100mlに溶かし、5-(トリフェニルホスホラニリデン)-レブリン酸メチルエステル35gを加え、50℃で3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(5E, 7E)-9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステル9gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.6 (6 H, br.), 2.63 (2 H, t, 6 Hz),  
2.90 (2 H, t, 6 Hz), 3.68 (3 H, s),  
4.4 (2 H, m), 4.67 (1 H, br. s),  
6.0 - 7.7 (4 H, m)

#### 参考例 4

##### (5E, 7E)-8-ホルミル-4-オキソ-オクター-5, 7-ジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下にて、(5E, 7E)-9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステル9gを、メタノール 150mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸-1水和物200mgを加え、50℃で1時間攪拌した。メタノールを留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、乾燥した。溶媒を留去した後、クロロホルム 100mlに溶かし、活性二酸化マンガン20gを加え、室温で10時間攪拌した。セライトを用いて二酸化マンガンを濾別し、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(5E, 7E)-8-ホルミル-4-オキソ-オクター-5, 7-ジエン酸メチルエステル 6.4gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.69 (2 H, t, 6 Hz),

3.01 (2 H, t, 6 H z)、  
 3.72 (3 H, s)、6.5 (1 H, m)、  
 6.63 (1 H, d, 15 H z)、  
 7.26 (1 H, dd, 15、12 H z)、  
 7.43 (1 H, dd, 15、12 H z)、  
 9.79 (1 H, d, 7 H z)

参考例 5

(5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジオキソ-ノナ  
 デカー-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステルの  
 製造

窒素雰囲気下で、60%水素化ナトリウム 410mg  
 を THF 100ml に加え、室温でジメチル(2-オ  
 キソデシル)ホスホネート 2.7g を加え、次いで  
 これに (5 E, 7 E) - 8-ホルミル-4-オキ  
 ソ-オクタ-5, 7-ジエン酸メチルエステル 2  
 g の THF 溶液 (10ml) を 0℃ で加えて、室温で  
 2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、  
 乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィーで精製して、(5 E, 7 E, 9 E) - 4,

3.71 (3 H, s)、  
 5.72 (1 H, br. t, 7 H z)、  
 6.31 (2 H, d, 15 H z)、  
 6.61 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 6.69 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 7.18 (1 H, dd, 15、11 H z)、  
 7.22 (1 H, dd, 15、11 H z)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (p-メトキシフ  
 ェニル) - 4, 11-ジオキソ-トリデカー-5,  
 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)  
 2.63 (2 H, t, 6 H z)、  
 2.87 (6 H, m)、  
 3.67 (3 H, s)、3.76 (3 H, s)、  
 6.26 (1 H, d, 15 H z)、  
 6.29 (1 H, d, 15 H z)、  
 6.59 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 6.66 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 6.76 (2 H, d, 8 H z)、

11-ジオキソ-ノナデカー-5, 7, 9-トリエン  
 酸メチルエステル 800mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

0.88 (3 H, br. t)、2.6 (4 H, m)、  
 2.94 (2 H, t, 6 H z)、3.68 (3 H, s)、  
 6.34 (2 H, d, 15 H z)、  
 6.6-7.4 (4 H, m)

参考例 6

参考例 5 と同様にして、以下の化合物を得た。

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13, 17-ジメチル-4,  
 11-ジオキソ-オクタデカー-5, 7, 9, 16-  
 テトラエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

0.92 (3 H, d, 7 H z)、  
 1.61 (3 H, s)、1.68 (3 H, s)、  
 2.43 (2 H, d, 7 H z)、  
 2.64 (2 H, t, 6 H z)、  
 2.92 (2 H, t, 6 H z)、

7.08 (2 H, d, 8 H z)、  
 7.1 - 7.4 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (3', 4'-ジ  
 クロロフェニル) - 4, 11-ジオキソ-トリデ  
 カー-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

2.66 (2 H, t, 6 H z)、  
 2.92 (6 H, m)、3.69 (3 H, s)、  
 6.28 (1 H, d, 15 H z)、  
 6.31 (1 H, d, 15 H z)、  
 6.62 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 6.71 (1 H, dd, 14、11 H z)、  
 7.0 - 7.4 (5 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (m-トリフルオ  
 ロメチルフェニル) - 4, 11-ジオキソ-トリ  
 デカー-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

2.65 (2 H, t, 6 H z)、

3.0 (6 H, br. m)、3.68 (3 H, s)、  
 6.28 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.31 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.60 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 6.67 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 7.1 - 7.6 (6 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -12- (p-フルオロフェ  
 ノキシ) -4, 11-ジオキソードデカ-5,  
 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.66 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、4.66 (2 H, s)、  
 6.3 - 7.5 (10 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -14- (p-メチルフェ  
 ニル) -4, 11-ジオキソ-テトラデカ-5,  
 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

6.62 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 6.71 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 7.3 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (p-ジメチルア  
 ミノフェニル) -4, 11-ジオキソ-トリデカ  
 -5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.64 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.86 (4 H, s)、  
 2.90 (6 H, s)、3.68 (3 H, s)、  
 6.28 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.30 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.6 (2 H, m)、  
 6.66 (2 H, d, 9 Hz)、  
 7.06 (2 H, d, 9 Hz)、  
 7.2 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -11-シクロペンチル-  
 4, 11-ジオキソ-ウンデカ-5, 7, 9-トリ

1.95 (2 H, qui, 7 Hz)、  
 2.31 (3 H, s)、  
 2.93 (2 H, t, 7 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、  
 6.27 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.32 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.60 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 6.68 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 7.08 (4 H, s)、7.2 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -12-シクロヘキシル-  
 4, 11-ジオキソ-ドデカ-5, 7, 9-トリ  
 エン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.43 (2 H, d, 6 Hz)、  
 2.66 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.92 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、  
 6.29 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.31 (1 H, d, 15 Hz)、

リエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.65 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、  
 6.33 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.37 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.65 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 6.73 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 7.2 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13-メチル-4, 11-  
 ジオキソ-ヘプタデカ-5, 7, 9-トリエン  
 酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.88 (3 H, t, 6 Hz)、  
 0.91 (3 H, d, 5 Hz)、  
 2.43 (2 H, d, 7 Hz)、  
 2.67 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、

3.69 (3 H, s)、  
 6.32 (2 H, d, 15 Hz)、  
 6.63 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 6.71 (1 H, dd, 15、12 Hz)、  
 7.2 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (o-メトキシフ  
 ェニル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5,  
 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.65 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.90 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.91 (4 H, br. s)、  
 3.68 (3 H, s)、3.83 (3 H, s)、  
 6.27 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.29 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.6 - 7.4 (8 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (m-メトキシフ  
 ェニル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5,

6.6 - 7.4 (7 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (3', 4', 5'  
 -トリメトキシフェニル) -4, 11-ジオキソ  
 -トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエ  
 ステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.66 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.91 (4 H, br. s)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、3.82 (3 H, s)、  
 3.84 (6 H, s)、  
 6.32 (2 H, d, 15 Hz)、  
 6.41 (2 H, s)、6.5 - 7.4 (4 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -4, 11-ジオキソ-エ  
 イコサ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエス  
 テル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.88 (3 H, t, 7 Hz)、

7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.65 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.92 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.93 (4 H, br. s)、  
 3.69 (3 H, s)、3.79 (3 H, s)、  
 6.30 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.32 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.6 - 7.4 (8 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (3', 4'-ジ  
 メトキシフェニル) -4, 11-ジオキソトリ  
 デカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.65 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.90 (4 H, br. s)、  
 2.92 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、3.86 (6 H, s)、  
 6.30 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.32 (1 H, d, 15 Hz)、

2.65 (4 H, m)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.79 (3 H, s)、  
 6.32 (2 H, d, 15 Hz)、  
 6.63 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 6.71 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 7.25 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -4, 11-ジオキソ-オ  
 クタデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエ  
 テル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.87 (3 H, t, 7 Hz)、  
 2.65 (4 H, m)、  
 2.93 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.68 (3 H, s)、  
 6.31 (2 H, d, 15 Hz)、  
 6.62 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 6.71 (1 H, dd, 14、11 Hz)、  
 7.25 (2 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (p-フルオロフェニル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.66 (2 H, t, 6 H z)、  
2.91 (6 H, br. s)、  
3.67 (3 H, s)、  
6.26 (1 H, d, 15 H z)、  
6.30 (1 H, d, 15 H z)、  
6.6 -7.5 (8 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (2'-フリル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.66 (2 H, t, 6 H z)、  
2.92 (6 H, br. s)、  
3.70 (3 H, s)、  
6.30 (1 H, d, 15 H z)、  
6.33 (1 H, d, 15 H z)、

6.25 (1 H, d, 15 H z)、  
6.6 (2 H, m)、  
7.1 (4 H, m)、  
8.5 (2 H, m)

#### 参考例 7

##### 4-テトラヒドロピラノキシ-1-ブタノールの製造

参考例 1 と同様にして、1, 4-ブタンジオールから、4-テトラヒドロピラノキシ-1-ブタノールを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.7 (10 H, br.), 3.7 (6 H, m)、  
4.59 (1 H, br. s)

#### 参考例 8

##### (5 E) -9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-5-ノネン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下にて、塩化メチレン 200ml に、ピ

6.6 -7.4 (7 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (2'-チエニル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.6 -3.2 (8 H, m)  
3.68 (3 H, s)、  
6.26 (1 H, d, 15 H z)、  
6.28 (1 H, d, 15 H z)、  
6.5 -7.5 (7 H, m)

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (4'-ピリジル) -4, 11-ジオキソトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.57 (2 H, t, 6 H z)、  
2.87 (6 H, br. s)、  
3.70 (3 H, s)、  
6.22 (1 H, d, 15 H z)、

リジウムクロクロマート13 g を溶かし、0℃で4-テトラヒドロピラノキシ-1-ブタノール10 g の塩化メチレン溶液(20ml)を加え、室温で3時間攪拌した。n-ヘキサン 200mlを加え、不溶物を濾別した後溶媒を留去し、再びn-ヘキサン200 mlを加え、不溶物を濾別した後溶媒を留去することによって油状物10 gを得た。

次いで、窒素雰囲気下で、この油状物10 gをN,N-ジメチルホルムアミド 100mlに溶かし、5-(トリフェニルホスホラニリデン)-レブリン酸メチルエステル26 gを加え、50℃で3時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(5 E) -9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-5-ノネン酸メチルエステル7 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.6 (8 H, br.), 2.36 (2 H, q, 7 H z)、  
2.63 (2 H, t, 6 H z)、

2.89 (2 H, t, 6 Hz)、  
 3.69 (3 H, s)、4.56 (1 H, br. s)、  
 6.13 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.93 (1 H, dt, 15、7 Hz)

#### 参考例9

##### (5E)-8-ホルミル-4-オキソ-5-オク テン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下にて、(5E)-9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-5-ノネン酸メチルエステル7gを、メタノール150mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物200mgを加え、50℃で1時間攪拌した。メタノールを留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、乾燥し、溶媒を留去したところ油状物が得られた。

窒素雰囲気下で、塩化メチレン80mlにピリジウムクロクロマート4gを溶かし、0℃で先ほど得られた油状物の塩化メチレン溶液(10ml)を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、n-ヘキサン80

2.52 (2 H, t, 7 Hz)、  
 2.63 (2 H, t, 6 Hz)、  
 2.87 (2 H, t, 6 Hz)、3.70 (3 H, s)、  
 6.12 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.15 (1 H, d, 15 Hz)、6.8 (2 H, m)

#### 参考例11

##### (6E, 8E)-10-テトラヒドロピラノキシ- 5-オキソ-デカ-6, 8-ジエン酸メチルエ ステルの製造

窒素雰囲気下、THF 200mlに60%水素化ナトリウム1gを加え、室温でジメチルー(5-メトキシカルボニル-2-オキソ-ペンチル)-ホスホネート6.1gを加え、さらに0℃で(2E)-4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテナール4.1gのTHF溶液(20ml)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、(6E, 8E)-10-テトラヒドロピラノキシ-5-オキソ-デカ-6, 8-

mlを加え、不溶物を濾別した後、溶媒を留去し、再びn-ヘキサン80mlを加え、不溶物を濾別後溶媒を留去したところ、(5E)-8-ホルミル-4-オキソ-5-オクテン酸メチルエステル2gが得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.7 (8 H, m)、3.68 (3 H, s)、  
 6.13 (1 H, d, 15 Hz)、  
 6.85 (1 H, dt, 15、7 Hz)、  
 9.83 (1 H, br. s)

#### 参考例10

##### (5E, 9E)-4, 11-ジオキソ-ノナデカ- 5, 9-ジエン酸メチルエステルの製造

参考例5と同様にして(5E)-8-ホルミル-4-オキソ-5-オクテン酸メチルエステルから、(5E, 9E)-4, 11-ジオキソ-ノナデカ-5, 9-ジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.87 (3 H, br.)、1.4 (4 H, m)、

ジエン酸メチルエステル3.2gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.96 (2 H, qui, 7 Hz)、  
 2.39 (2 H, t, 7 Hz)、  
 2.67 (2 H, t, 7 Hz)、  
 3.71 (3 H, s)、4.4 (2 H, m)、  
 4.68 (1 H, br.)、5.9-7.7 (4 H, m)

参考例12

参考例4と同様にして、(6E, 8E)-10-テトラヒドロピラノキシ-5-オキソ-デカ-6, 8-ジエン酸メチルエステルから、(6E, 8E)-9-ホルミル-5-オキソ-ノナ-6, 8-ジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.40 (2H, t, 7Hz)、  
2.73 (2H, t, 7Hz)、3.69 (3H, s)、  
6.5 (1H, m)、  
6.53 (1H, d, 15Hz)、  
7.20 (1H, dd, 15、11Hz)、  
7.32 (1H, dd, 15、11Hz)、  
9.76 (1H, d, 8Hz)

参考例13

参考例5と同様にして、(6E, 8E)-9-ホルミル-5-オキソ-ノナ-6, 8-ジエン酸メチルエステルから(6E, 8E, 10E)-13-

2.38 (2H, t, 7Hz)、  
2.66 (2H, t, 7Hz)、  
2.99 (4H, br. s)、3.67 (3H, s)、  
6.29 (2H, d, 15Hz)、  
6.60 (1H, dd, 14、11Hz)、  
6.68 (1H, dd, 14、11Hz)、  
7.1 - 7.6 (6H, m)

◇ (6E, 8E, 10E, 14Z) - 5, 12-ジオキソ-トリコサ-6, 8, 10, 14-テトラエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.88 (3H, br.)、  
2.4 - 2.8 (6H, m)、3.68 (3H, s)、  
5.34 (2H, t, 5Hz)、  
6.30 (2H, d, 15Hz)、  
6.62 (1H, dd, 14、11Hz)、  
6.70 (1H, dd, 14、11Hz)、  
7.1 - 7.4 (2H, m)

(p-フルオロフェノキシ)-5, 12-ジオキソ-トリデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.96 (2H, qui, 7Hz)、  
2.39 (2H, t, 7Hz)、  
2.67 (2H, t, 7Hz)、  
3.67 (3H, s)、4.66 (2H, s)、  
6.3 - 7.4 (10H, m)

参考例14

参考例13と同様にして、以下の化合物を得た。

◇ (6E, 8E, 10E) - 14- (m-トリフルオロメチルフェニル) - 5, 12-ジオキソ-テトラデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.96 (2H, qui, 7Hz)、

◇ (6E, 8E, 10E) - 14- (3', 4'-ジクロロフェニル) - 5, 12-ジオキソ-テトラデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.96 (2H, qui, 7Hz)、  
2.39 (2H, t, 7Hz)、  
2.70 (2H, t, 7Hz)、  
2.91 (4H, br.)、3.67 (3H, s)、  
6.28 (2H, d, 15Hz)、  
6.61 (1H, dd, 14、11Hz)、  
6.69 (1H, dd, 14、11Hz)、  
7.0 - 7.5 (5H, m)

◇ (6E, 8E, 10E) - 15- (p-メチルフェニル) - 5, 12-ジオキソ-ペンタデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.0 (4H, m)、2.31 (3H, s)、  
3.68 (3H, s)、  
6.27 (2H, d, 15Hz)、  
6.59 (1H, dd, 15、12Hz)、

6.67 (1 H, dd, 15, 12 Hz)、  
7.08 (4 H, s)、7.2 (2 H, m)

#### 参考例15

##### (6 Z, 8 E) - 5, 10-ジヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステルの製造

(6 Z, 8 E) - 5, 10-ジヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステルは、以下の3種の方法で製造することができた。

1) 窒素雰囲気下で、金属マグネシウム 6.3 g を、乾燥 THF 50ml に加え、5~25℃でオルト4-ブromobutan酸メチル 20 g をゆっくり滴下した。

(2 E, 4 Z) - 5-ホルミル-2, 4-ペンタジエン酸エチル 9.1 g を乾燥 THF 400ml に溶かし、-50℃付近で先程調製した溶液をゆっくりと滴下しながら攪拌した。さらに、室温まで温度を上昇させながら1時間攪拌したのち水を加え、エーテルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。

窒素雰囲気下で、得られた化合物を乾燥 THF

ml に溶かし、-50℃付近で水素化トリsec-ブチル硼素リチウムの1モルの THF 溶液 150ml を加え、室温で2時間攪拌した。希塩酸を加え、弱酸性とし、30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより

(6 Z, 8 E) - 5, 10-ジヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステルを得た。

3) アルゴン雰囲気下に、リチウム 3.69 g、無水塩化マグネシウム 25.9 g、ナフタレン 7.2 g を乾燥 THF 240ml に加え、室温で6時間激しく攪拌した。25~40℃の間に冷却し、オルト4-ブromobutan酸メチル 20 g をゆっくり滴下した。(2 E, 4 Z) - 5-ホルミル-2, 4-ペンタジエン酸エチル 9.1 g を乾燥 THF 400ml に溶かし、-50℃付近で先程調製した溶液をゆっくりと滴下しながら攪拌した。さらに、室温まで温度を上昇させながら1時間攪拌したのち水を加え、エーテルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。窒素雰囲気下で、得られた化合物を乾燥 THF

400ml に溶かし、-50℃付近で1.5 M の水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 100ml を滴下し、室温までゆっくりと反応温度を上昇させながら1時間攪拌したのち、酢酸エチルおよび希水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別した。

有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより (6 Z, 8 E) - 5, 10-ジヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステルを得た。

2) 窒素雰囲気下で、金属マグネシウム 6.5 g を乾燥 THF 50ml に加え、20~45℃でオルト4-ブromobutan酸メチル 20 g をゆっくり滴下した。

(2 E, 4 Z) - 5-ホルミル-2, 4-ペンタジエン酸エチル 9.1 g を乾燥 THF 200ml に溶かし、-50℃付近で先程調製した溶液をゆっくりと滴下しながら攪拌した。さらに、室温まで温度を上昇させながら1時間攪拌したのち水を加え、エーテルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、窒素雰囲気下に乾燥 THF 200

400ml に溶かし、-50℃付近で1.5モルの水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 100ml を滴下し、室温までゆっくりと反応温度を上昇させながら1時間攪拌したのち、酢酸エチルおよび希水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別した。

有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより (6 Z, 8 E) - 5, 10-ジヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

3.67 (3 H, s)、4.16 (2 H, br. s)、  
5.3 - 6.8 (4 H, m)

#### 参考例16

##### (6 Z, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-6, 8-ノナジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下で、(6 Z, 8 E) - 5, 10-ジ



ヒドロキシ-6, 8-デカジエン酸メチルエステル 0.6 g をクロロホルム20mlに溶かし、活性二酸化マンガ 1.2 g を加えて室温で10時間攪拌した。セライトで濾過した後、溶媒を留去することにより (6 Z, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-6, 8-ノナジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm)

3.70 (3 H, s)、5.7-6.4 (3 H, m)、  
7.57 (1 H, dd, 15, 12 Hz)、  
9.63 (1 H, d, 8 Hz)

#### 参考例17

参考例5と同様にして、(6 Z, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-6, 8-ノナジエン酸メチルエステルから以下の化合物を得た。

◇ (6 Z, 8 E, 10 E) - 5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸メチルエステル

THF 240mlに加え、室温で6時間激しく攪拌した。5~15℃の間に冷却し、オルト4-ブロモブタン酸メチル20 g をゆっくり滴下することによりグリニャール試薬を調製した。(2 E, 4 Z) - 5-ホルミル-2, 4-ペンタジエン酸エチル9.1 g を乾燥THF 400mlに溶かし、-50℃付近で上記グリニャール試薬をゆっくりと滴下しながら攪拌した。さらに、室温まで温度を上昇させながら1時間攪拌したのち水を加え、エーテルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、窒素雰囲気下で、乾燥THF 400mlに溶かし、-50℃付近で1.5モルの水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液を滴下し、室温までゆっくりと反応温度を上昇させながら1時間攪拌したのち酢酸エチルおよび2 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより油状物を得た。

窒素雰囲気下で、上記油状物をクロロホルム20mlに溶かし、これに活性二酸化マンガ 1.2 g を加

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm)

0.90 (3 H, t, 7 Hz)、  
3.69 (3 H, s)、4.65 (1 H, m)、  
5.6-7.3 (6 H, m)、  
IR (neat) : 3450, 1730, 1660 cm<sup>-1</sup>

◇ (6 Z, 8 E, 10 E) - 14-(p-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-テトラデカトリエン酸メチルエステル  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm)

3.67 (3 H, s)、3.76 (3 H, s)、  
5.5 - 7.4 (6 H, m)、  
6.76 (2 H, d, 8 Hz)、  
7.08 (2 H, d, 8 Hz)

#### 参考例18

(6 E, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-6, 8-ノナジエン酸メチルエステルの製造

アルゴン雰囲気下で、リチウム3.69 g、無水塩化マグネシウム25.9 g、ナフタレン 7.2 g を乾燥

えて室温で10時間攪拌した。セライトで濾過した後、溶媒を留去することにより (6 E, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-6, 8-ノナジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm)

3.68 (3 H, s)、5.7-6.5 (3 H, m)、  
7.11 (1 H, dd, 15, 10 Hz)、  
9.57 (1 H, d, 8 Hz)

#### 参考例19

参考例5と同様にして、(6 E, 8 E) - 9-ホルミル-5-ヒドロキシ-ノナ-6, 8-ジエン酸メチルエステルから、以下の化合物を得た。

◇ (6 E, 8 E, 10 E, 14 Z) - 5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10, 14-トリコサテトラエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : (ppm)

0.88 (3 H, br.)、

2.4 ~ 2.8 (4 H, m)、

3.67 (3 H, s)、

5.3 ~ 7.4 (8 H, m)、

◇ (6 E, 8 E, 10 E) -13- (p-フルオロフェノキシ) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-トリデカトリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

3.67 (3 H, s)、4.66 (2 H, s)、

5.5 ~ 7.6 (10 H, m)

◇ (6 E, 8 E, 10 E) -14- (3', 4'-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-テトラデカトリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.91 (4 H, br. s)、3.67 (3 H, s)、

5.5 ~ 7.5 (9 H, m)

◇ (6 E, 8 E, 10 E) -15- (p-メチルフェ

ニル) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-ペンタデカトリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.31 (3 H, s)、3.68 (3 H, s)、

5.5 ~ 7.5 (6 H, m)、7.08 (4 H, s)

◇ (6 E, 8 E, 10 E) -14- (m-トリフルオロメチルフェニル) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-6, 8, 10-テトラデカトリエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.99 (4 H, br. s)、3.67 (3 H, s)、

5.6 ~ 7.6 (10 H, m)

#### 参考例20

(6 Z, 10 E) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-13-シクロヘキシル-6, 10-トリデカジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下で、金属マグネシウム 6.3 g を乾燥 THF 50 ml に加え、0 ~ 40 °C でオルト 4-ブロモブタン酸メチル 20 g をゆっくり滴下することに

よりグリニャール試薬を調製した。次に (4 Z) -5-ホルミル-4-ペンテン酸エチル 9.1 g を乾燥 THF 400 ml に溶かし、これに -50 °C 付近で上記グリニャール試薬溶液をゆっくりと滴下しながら攪拌した。さらに、室温まで温度を上昇させながら 1 時間攪拌したのち水を加え、エーテルで 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。窒素雰囲気下で、濃縮残渣を乾燥 THF 400 ml に溶かし、-78 °C で 1.5 モルの水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 67 ml を滴下し、室温までゆっくりと反応温度を上昇させながら 1 時間攪拌したのち酢酸エチルおよび希水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾別した。

有機層を希水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより褐色の油状物を得た。

一方、窒素雰囲気下で、60% 水素化ナトリウム 1 g を THF 400 ml に加え、室温でジメチル (3-シクロヘキシル-2-オキソプロピル) ホ

スホナート 5 g を加えて 30 分攪拌した。この反応液に上記褐色油状物の THF 溶液 (20 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、(6 Z, 10 E) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-13-シクロヘキシル-6, 10-トリデカジエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

3.68 (3 H, s)、4.92 (1 H, q, 7 H z)、

5.81 (2 H, br.), 6.12 (1 H, d, 15 H z)、

6.77 (1 H, dt, 15, 7 H z)

#### 参考例21

参考例20と同様にして以下の化合物を得た。

◇ (6 Z, 10 E) -5-ヒドロキシ-12-オキソ-14-エトキシ-6, 10-テトラデカジエン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.16 (3 H, t, 7 H z)、3.68 (3 H, s)、

4.89 (1 H, br. m)、5.79 (2 H, br. s)、  
6.17 (1 H, d, 15 Hz)、  
6.83 (1 H, dt, 15、7 Hz)

◇ (6 Z, 10 E) - 5 - ヒドロキシ - 12 - シクロ  
ベンチル - 12 - オキソ - 6, 10 - ドデカジエン  
酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

3.67 (3 H, s)、4.91 (1 H, br. m)、  
5.80 (2 H, br.)、6.21 (1 H, d, 16 Hz)、  
6.84 (1 H, dt, 16、7 Hz)

◇ (6 Z, 10 E) - 5 - ヒドロキシ - 12 - オキソ  
- 13 - メチル - ヘプタデカ - 6, 10 - ジエン -  
15 - イン酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.17 (3 H, d, 7 Hz)、1.74 (3 H, s)、  
2.92 (1 H, six, 7 Hz)、3.67 (3 H, s)、  
4.92 (1 H, q, 7 Hz)、5.82 (2 H, br.)、  
6.22 (1 H, d, 16 Hz)、  
6.87 (1 H, dt, 16、7 Hz)

IR (neat): 3400, 1630 cm<sup>-1</sup>

## 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13, 17 - ジメチル - 4,  
11 - ジヒドロキシーオクタデカ - 5, 7, 9,  
16 - テトラエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.93 (3 H, d, 6 Hz)、1.59 (3 H, s)、  
1.67 (3 H, s)、2.48 (2 H, br. t, 6 Hz)、  
2.94 (3 H, s)、3.01 (3 H, s)、  
4.2 (2 H, br. m)、5.08 (1 H, t, 7 Hz)、  
5.5 - 6.4 (6 H, m)

IR (neat): 3400, 1630 cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13 - (p - メトキシフ  
ェニル) - 4, 11 - ジヒドロキシートリデカ -  
5, 7, 9 - トリエン酸アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.33 (2 H, t, 7 Hz)、

## 実施例 1

(5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11 - ジヒドロキシー  
ノナデカ - 5, 7, 9 - トリエン酸ジメチルア  
ミドの製造

窒素雰囲気下で、(5 E, 7 E, 9 E) - 4,  
11 - ジオキソノナデカ - 5, 7, 9 - トリエン  
酸メチルエステル 800mg をメタノール 20ml に溶か  
し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 100mg を加え、  
2時間攪拌した。

次いで、60%ジメチルアミン水溶液 10ml を加え、  
室温で12時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで  
抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで  
精製することにより、(5 E, 7 E, 9 E) - 4,  
11 - ジヒドロキシーノナデカ - 5, 7, 9 - トリ  
エン酸ジメチルアミド 400mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.88 (3 H, t, 6 Hz)、  
2.43 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.94 (3 H, s)、3.00 (3 H, s)、  
4.1 (2 H, m)、5.5 - 6.3 (6 H, m)

2.65 (2 H, t, 8 Hz)、  
3.80 (3 H, s)、4.15 (2 H, m)、  
5.5 - 6.4 (6 H, m)、  
6.82 (2 H, d, 8 Hz)、  
7.13 (2 H, d, 8 Hz)

IR (neat): 3350, 1660 cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13 - (p - メトキシフ  
ェニル) - 4, 11 - ジヒドロキシートリデカ -  
5, 7, 9 - トリエン酸ピロリジンアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.9 (4 H, m)、2.43 (2 H, t, 7 Hz)、  
2.66 (2 H, t, 7 Hz)、3.4 (4 H, m)、  
3.81 (3 H, s)、4.15 (2 H, br.)、  
5.5 - 6.4 (6 H, m)、  
6.83 (2 H, d, 8 Hz)、  
7.15 (2 H, d, 8 Hz)

IR (neat): 3400, 1620 cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13 - (3', 4' - ジ

クロロフェニル) - 4, 11-ジヒドロキシート  
リデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンア  
ミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

1.9 (4 H, m)、2.45 (2 H, t, 7 Hz)、  
2.68 (2 H, t, 7 Hz)、3.4 (4 H, m)、  
4.2 (2 H, m)、5.5-6.4 (6 H, br. m)、  
7.0 - 7.5 (3 H, m)

I R (neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (m-トリフルオ  
ロメチルフェニル) - 4, 11-ジヒドロキシ  
トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルアミ  
ド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.35 (2 H, t, 6 Hz)、2.8 (2 H, m)、  
2.78 (3/2 H, s)、2.83 (3/2 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.7 (3 H, br.)、  
6.18 (4 H, br.)、7.40 (4 H, br. s)

I R (neat): 3350, 1640cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -14- (p-メチルフェ  
ニル) - 4, 11-ジヒドロキシートラデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.32 (3 H, s)、2.46 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.60 (2 H, t, 6 Hz)、2.94 (3 H, s)、  
3.00 (3 H, s)、4.2 (2 H, m)、  
5.7 (2 H, m)、6.18 (4 H, br. s)、  
7.09 (4 H, s)

I R (neat): 3400, 1630cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (p-メトキシフ  
ェニル) - 4, 11-ジヒドロキシートリデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.48 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.66 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.96 (3 H, s)、3.01 (3 H, s)、  
3.79 (3 H, s)、4.2 (2 H, br.)、  
5.75 (2 H, br.)、6.20 (4 H, br. s)、

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (3', 4'-ジ  
クロロフェニル) - 4, 11-ジヒドロキシート  
リデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.33 (2 H, t, 6 Hz)、2.7 (2 H, m)、  
2.77 (3/2 H, s)、2.83 (3/2 H, s)、  
4.2 (2 H, m)、5.7 (3 H, br.)、  
6.17 (4 H, br. s)、7.24 (3 H, s)

I R (neat): 3300, 1640cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -12- (p-フルオロフ  
ェノキシ) - 4, 11-ジヒドロキシードデカ  
-5, 7, 9-トリエン酸メチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.30 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.76 (3/2 H, s)、2.80 (3/2 H, s)、  
3.36 (2 H, br. d, 6 Hz)、  
4.2 (1 H, br.)、4.6 (1 H, br.)、  
5.8 (3 H, br.)、6.24 (4 H, br. s)、  
6.90 (4 H, m)

I R (neat): 3300, 1640cm<sup>-1</sup>

6.80 (2 H, d, 8 Hz)、  
7.11 (2 H, d, 8 Hz)

I R (neat): 3400, 1630cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -12-シクロヘキシル-  
4, 11-ジヒドロキシードデカ-5, 7, 9-  
トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.50 (2 H, t, 6 Hz)、  
2.98 (3 H, s)、3.03 (3 H, s)、  
4.28 (2 H, q, 6 Hz)、  
5.7 (2 H, m)、6.22 (4 H, br. s)、

I R (neat): 3350, 1630cm<sup>-1</sup>

◇ (5 E, 7 E, 9 E) -13- (p-ジメチルア  
ミノフェニル) - 4, 11-ジヒドロキシートリ  
デカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)

2.90 (6 H, s)、2.95 (3 H, s)、  
3.00 (3 H, s)、4.2 (2 H, m)、

5.7 (2 H, m)、6.18 (4 H, br. s)、  
6.68 (2 H, d, 9 H z)、  
7.06 (2 H, d, 9 H z)  
I R(neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-11-シクロペンチル-  
4, 11-ジヒドロキシウンデカ-5, 7, 9-  
トリエン酸ジメチルアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
2.50 (2 H, t, 6 H z)、  
2.97 (3 H, s)、3.02 (3 H, s)、  
3.96 (1 H, t, 7 H z)、  
4.28 (1 H, q, 7 H z)、  
5.75 (2 H, m)、6.20 (4 H, br. s)  
I R(neat): 3350, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-13-メチル-4, 11-  
ジヒドロキシヘプタデカ-5, 7, 9-トリ  
エン酸ジメチルアミド

トリメトキシフェニル)-4, 11-ジヒドロ  
キシトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメ  
チルアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
2.47 (2 H, t, 6 H z)、  
2.66 (2 H, t, 6 H z)、  
2.94 (3 H, s)、3.01 (3 H, s)、  
3.82 (3 H, s)、3.85 (6 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.75 (2 H, br.)、  
6.18 (4 H, br. s)、6.42 (2 H, s)  
I R(neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-13-(m-メトキシフ  
ェニル)-4, 11-ジヒドロキシトリデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
2.41 (2 H, t, 6 H z)、  
2.70 (2 H, br. t, 6 H z)、  
3.42 (4 H, br.)、3.78 (3 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.8 (2 H, br.)、

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
2.50 (2 H, t, 6 H z)、  
2.98 (3 H, s)、3.03 (3 H, s)、  
4.2 (2 H, m)、5.7 (2 H, m)、  
6.20 (4 H, br. s)

I R(neat): 3400, 1630cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-13-(o-メトキシフ  
ェニル)-4, 11-ジヒドロキシトリデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
2.46 (2 H, t, 6 H z)、  
2.71 (2 H, t, 6 H z)、  
2.93 (3 H, s)、2.99 (3 H, s)、  
3.81 (3 H, s)、4.2 (2 H, br.)、  
5.75 (2 H, br.)、6.16 (4 H, br. s)、  
6.7 - 7.3 (4 H, m)

I R(neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-13-(3', 4', 5'

6.18 (4 H, br. s)、6.7 - 7.4 (4 H, m)  
I R(neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-13-(3', 4'-ジ  
メトキシフェニル)-4, 11-ジヒドロキシ  
トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジン  
アミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
3.43 (4 H, br.)、3.85 (6 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.7 (2 H, br.)、  
6.20 (4 H, br.)、6.73 (3 H, br.)  
I R(neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇(5 E, 7 E, 9 E)-4, 11-ジヒドロキシ  
-エイコサ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチル  
アミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm)  
0.88 (3 H, br. t)、  
2.49 (2 H, t, 7 H z)、  
2.94 (3 H, s)、

3.01 (3 H, s)、4.2 (2 H, br.)、  
5.7 (2 H, br.)、6.2 (4 H, br.)  
I R (neat): 3400, 1620 $\text{cm}^{-1}$

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ  
- オクタデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチ  
ルアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
0.88 (3 H, br. t, 7 Hz)、  
2.48 (2 H, t, 7 Hz)、  
2.95 (3 H, s)、  
3.02 (3 H, s)、4.2 (2 H, br.)、  
5.7 (2 H, br.)、6.2 (4 H, br.)  
I R (neat): 3400, 1620 $\text{cm}^{-1}$

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (p-フルオロフ  
ェニル) - 4, 11-ジヒドロキシトリデカ-  
5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
2.94 (3 H, s)、3.00 (3 H, s)、

6.8 - 7.3 (3 H, m)

I R (neat): 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (4'-ピリジル)  
- 4, 11-ジヒドロキシトリデカ-5, 7,  
9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
2.96 (3 H, s)、3.01 (3 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.8 (2 H, br.)、  
6.3 (4 H, br.)、7.1 (2 H, br.)、  
8.5 (2 H, br.)  
I R (neat): 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 3

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

◇ (5 E, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシノナ  
デカ-5, 9-ジエン酸ジメチルアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
0.88 (3 H, br. t)、2.15 (4 H, m)、  
2.48 (2 H, t, 7 Hz)、2.96 (3 H, s)、

4.2 (2 H, br. m)、5.8 (2 H, br.)、  
6.2 (4 H, br.)、7.1 (4 H, m)  
I R (neat): 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (2'-フリル)  
- 4, 11-ジヒドロキシトリデカ-5, 7,  
9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
3.01 (3 H, s)、3.06 (3 H, s)、  
4.2 (2 H, br.)、5.8 (2 H, br.)、  
6.3 (4 H, br.)、7.2 (3 H, m)  
I R (neat): 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

◇ (5 E, 7 E, 9 E) - 13- (2'-チエニル)  
- 4, 11-ジヒドロキシトリデカ-5, 7,  
9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
2.49 (2 H, t, 6 Hz)、2.96 (3 H, s)、  
3.01 (3 H, s)、4.2 (2 H, br.)、  
5.8 (2 H, br.)、6.3 (4 H, br.)、

3.03 (3 H, s)、4.09 (2 H, m)、

5.57 (4 H, m)

I R (neat): 3400, 1630 $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 4

実施例 1 と同様にして、(6 E, 8 E, 10 E)  
- 13- (p-フルオロフェノキシ) - 5, 12-ジ  
オキソトリデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチ  
ルエステルから、(6 E, 8 E, 10 E) - 13-  
(p-フルオロフェノキシ) - 5, 12-ジヒドロ  
キシトリデカ-6, 8, 10-トリエン酸ピロリ  
ジンアミドを得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  
2.30 (2 H, t, 6 Hz)、3.42 (6 H, m)、  
4.16 (1 H, m)、4.56 (1 H, m)、  
5.8 (2 H, m)、6.21 (4 H, br. s)、  
6.87 (4 H, m)  
I R (neat): 3400, 1620 $\text{cm}^{-1}$

実施例 5

実施例 4 と同様にして、以下の化合物を得た。

◇ (6 E, 8 E, 10 E) - 14 - (m-トリフルオロメチルフェニル) - 5, 12-ジヒドロキシーテトラデカ-6, 8, 10-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.34 (2 H, t, 6 H z)、  
2.79 (2 H, t, 7 H z)、  
2.94 (3 H, s)、3.00 (3 H, s)、  
4.18 (2 H, br.), 5.75 (2 H, br.),  
6.16 (4 H, br. s)、7.39 (4 H, br. s)

I R (neat): 3350, 1620cm<sup>-1</sup>

◇ (6 E, 8 E, 10 E, 14 Z) - 5, 12-ジヒドロキシートリコサ-6, 8, 10, 14-テトラエン酸メチルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.88 (3 H, br. t)、2.22 (2 H, t, 7 H z)、  
2.79 (3 H, br.), 4.2 (2 H, br.),

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.28 (3 H, s)、2.92 (3 H, s)、  
2.98 (3 H, s)、4.15 (2 H, m)、  
5.7 (2 H, br.), 6.12 (4 H, br. s)  
7.06 (4 H, s)

I R (neat): 3400, 1630cm<sup>-1</sup>

実施例 6

(6 Z, 8 E, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシー  
6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸メチルエス  
テルの製造

窒素雰囲気下で、99.5%エタノール5mlに水素化硼素ナトリウム50mgを加え、-70℃で(6 Z, 8 E, 10 E) - 5-ヒドロキシー-12-オキソ-6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸メチルエステル150mgの99.5%エタノール溶液(0.5ml)を加え、室温まで徐々に昇温させながら1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を少量加えたのち、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製することに

5.35 (2 H, br.), 5.8 (2 H, br.),

6.19 (4 H, br. s)

I R (neat): 3300, 1640cm<sup>-1</sup>

◇ (6 E, 8 E, 10 E) - 14 - (3', 4'-ジクロロフェニル) - 5, 12-ジヒドロキシーテトラデカ-6, 8, 10-トリエン酸ピロリジンアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

2.30 (2 H, t, 6 H z)、  
2.69 (2 H, t, 6 H z)、  
3.43 (4 H, m)、4.2 (2 H, br.),  
5.8 (2 H, br.), 6.16 (4 H, br. s)、  
6.9 - 7.4 (3 H, m)

I R (neat): 3400, 1620cm<sup>-1</sup>

◇ (6 E, 8 E, 10 E) - 15 - (p-メチルフェニル) - 5, 12-ジヒドロキシーペンタデカ-6, 8, 10-トリエン酸ジメチルアミド

より(6 Z, 8 E, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシー-6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸メチルエステルを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

0.89 (3 H, br.), 3.67 (3 H, s)、  
5.4 - 6.5 (6 H, m)

I R (neat): 3400, 1730cm<sup>-1</sup>

UV (CH<sub>3</sub>OH): 258, 269, 280nm

実施例 7

(6 Z, 8 E, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシー  
6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸アミドの製造

アンモニアを飽和させたメタノール50mlに、(6 Z, 8 E, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシー-6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸メチルエステル45mgを加え、10日間放置し、メタノールを留去した後、カラムクロマトグラフィーで精製することにより(6 Z, 8 E, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシー-6, 8, 10-ヘプタデカトリエン酸アミドを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)  
 0.87 (3 H, br. t, 6 H z)、  
 5.6 - 6.5 (6 H, m)  
 IR (neat): 3350, 1660 cm<sup>-1</sup>  
 UV (CH<sub>3</sub>OH): 260, 269, 280 nm

### 実施例 8

実施例 6 と実施例 7 をあわせた方法によって、  
 以下の化合物を得た。

◇ (6 Z, 8 E, 10 E) - 14 - (p-メトキシフ  
 ェニル) - 5, 12-ジヒドロキシ-6, 8, 10  
 -テトラデカトリエン酸ジメチルアミド  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)  
 2.87 (3 H, s)、2.92 (3 H, s)、  
 3.72 (3 H, s)、5.3 - 6.4 (6 H, m)、  
 6.72 (2 H, d, 8 H z)、  
 7.03 (2 H, d, 8 H z)  
 IR (neat): 3400, 1630 cm<sup>-1</sup>

14 - (3', 4'-ジクロロフェニル) - 5-ヒ  
 ドロキシ-12-オキソ-テトラデカ-6, 8, 10  
 -トリエン酸メチルエステル、(6 E, 8 E, 10 E)  
 -15 - (p-メチルフェニル) - 5-ヒドロキシ  
 -12-オキソ-ペンタデカ-6, 8, 10-トリエ  
 ン酸メチルエステル、(6 E, 8 E, 10 E) - 14  
 - (m-トリフルオロメチルフェニル) - 5-ヒ  
 ドロキシ-12-オキソ-テトラデカ-6, 8, 10  
 -トリエン酸メチルエステル、(6 E, 8 E, 10  
 E, 14 Z) - 5-ヒドロキシ-12-オキソ-トリ  
 コサ-6, 8, 10, 14-テトラエン酸メチルエ  
 ステルから、それぞれ (6 E, 8 E, 10 E) - 13-  
 (p-フルオロフェノキシ) - 5, 12-ジヒドロ  
 キシ-トリデカ-6, 8, 10-トリエン酸ピロリ  
 ジンアミド、(6 E, 8 E, 10 E) - 14 - (3',  
 4'-ジクロロフェニル) - 5, 12-ジヒドロキ  
 シ-テトラデカ-6, 8, 10-トリエン酸ピロリ  
 ジンアミド、(6 E, 8 E, 10 E) - 15 - (p-  
 メチルフェニル) - 5, 12-ジヒドロキシ-ペン  
 タデカ-6, 8, 10-トリエン酸ジメチルアミド、

◇ (6 Z, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシ-13-  
 シクロヘキシル-6, 10-トリデカジエン酸ア  
 ミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)  
 2.28 (4 H, br.)、4.83 (2 H, br.)、  
 5.58 (2 H, br.)、5.78 (2 H, br.)  
 IR (neat): 3350, 1660 cm<sup>-1</sup>

◇ (6 Z, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシ-14-  
 エトキシ-6, 10-テトラデカジエン酸アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)  
 1.18 (3 H, t, 7 H z)、4.85 (2 H, br.)、  
 5.80 (4 H, br. s)  
 IR (neat): 3350, 1660 cm<sup>-1</sup>

### 実施例 9

実施例 8 と同様にして、(6 E, 8 E, 10 E)  
 -13 - (p-フルオロフェノキシ) - 5-ヒドロ  
 キシ-12-オキソ-トリデカ-6, 8, 10-トリ  
 エン酸メチルエステル、(6 E, 8 E, 10 E) -

(6 E, 8 E, 10 E) - 14 - (m-トリフルオロ  
 メチルフェニル) - 5, 12-ジヒドロキシ-テト  
 ラデカ-6, 8, 10-トリエン酸ジメチルアミド、  
 (6 E, 8 E, 10 E, 14 Z) - 5, 12-ジヒドロ  
 キシ-トリコサ-6, 8, 10, 14-テトラエン酸  
 メチルアミドを得た。

得られた5つの化合物は <sup>1</sup>H-NMRデータお  
 よび IRデータから、いずれも実施例 4 および実  
 施例 5 で得られた化合物と完全に同一であること  
 が確認された。

### 実施例 10

実施例 6 と同様にして以下の化合物を得た。

◇ (6 Z, 10 E) - 5, 12-ジヒドロキシ-12-  
 ジクロベンチル-6, 10-ドデカジエン酸メチ  
 ルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm)  
 3.67 (3 H, s)、4.85 (2 H, br. m)、  
 5.56 (2 H, m)、5.78 (2 H, br. s)  
 IR (neat): 3400, 1740 cm<sup>-1</sup>



◇ (6Z, 10E) - 5, 12-ジヒドロキシ-13-  
メチルヘプタデカ-6, 10-ジエン-15-イン  
酸メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm)

0.94 ( 1.5H, d, 6Hz ),

0.97 ( 1.5H, d, 6Hz ),

1.77 ( 1.5H, s ), 1.79 ( 1.5H, s ),

3.66 ( 3H, s ), 4.82 ( 2H, br. m ),

5.68 ( 2H, br. m ), 5.79 ( 2H, br. s )

(1.5Hとなっているピークは12, 13位間のthreo,  
erythro 異性体の混合物であるためである)

IR (neat) : 3400, 1740cm<sup>-1</sup>

以上の実施例により得られた化合物を以下の表  
に総めて示した。

化合物番号		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	B	n	Y
1			単結合	trans	2	CONMe <sub>2</sub>
2			"	"	"	"
3			"	"	"	CONH <sub>2</sub>
4		"	"	"	"	
5			"	"	"	"
6			"	"	"	CONHMe
7			"	"	"	"
8			"	"	"	"
9			"	"	"	CONMe <sub>2</sub>

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
水原	水原	水原	水原	水原	水原	水原	水原	水原	水原
季子	季子	季子	季子	季子	季子	季子	季子	季子	季子
trans	trans	trans	trans	trans	trans	trans	trans	trans	trans
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>	CONMe <sub>2</sub>
10	11	12	13	14	15	16	17	18	
単結合	単結合	単結合	単結合	単結合	単結合	単結合	単結合	単結合	単結合

29		水	桑子	cis	3	CONH <sub>2</sub>
30		原		"	"	CO <sub>2</sub> Me
31				"	"	"
32		単結合		trans	2	CONMe <sub>2</sub>
33				"	"	"
34				"	"	"
35				"	"	"
36				"	"	"
37				"	"	"

上記表においてMeおよびHは夫々メチル基およびシクロヘキシル基を表す。



## 第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 101/30  
 101/453  
 103/173  
 103/58  
 103/737  
 103/76  
 149/18  
 C 07 D 213/56  
 295/18  
 307/40  
 521/00  
 // A 61 K 31/16  
 31/165  
 31/19  
 31/195  
 31/215  
 31/33  
 31/34  
 31/40

識別記号

AED  
 ABF  
 ABE

庁内整理番号

7451-4H  
 7451-4H  
 8519-4H  
 B-7419-4H  
 B-7419-4H  
 B-7419-4H  
 D-7188-4H  
 6664-4C  
 7252-4C

優先権主張

②昭60(1985)10月15日③日本(JP)④特願 昭60-229551